Année 1972 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

116

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Amram-André LEVY

NE LE 6 NOVEMBRE 1942 A CASABLANCA

Présentée et soutenue publiquement le 1972

INTERET DE L'HYDROYUREE DANS LE TRAITEMENT DE LA TRANSFORMATION AIGUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

A PROPOS DE 64 OBSERVATIONS

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN BERNARD, PROFESSEUR

4

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Amram-André LEVY

NE LE 6 NOVEMBRE 1942 A CASABLANCA

Présentée et soutenue publiquement le 1972

INTERET DE L'HYDROYUREE DANS LE TRAITEMENT DE LA TRANSFORMATION AIGUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

A PROPOS DE 64 OBSERVATIONS

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN BERNARD, PROFESSEUR

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534912_0017

A mes grand-mères, avec affection,

a celle d'entre elles qui m'aida intelligemment au cours de mes études.

A mes parents,

en témoignage de mon affection et de mon respect. Ils ont su dans quelques moments difficiles m'apporter la force de leur soutien et de leur bonne humeur.

A ma femme,

avec tendresse ; sans ses conseils précieux et son appui moral ce travail n'aurait pu voir le jour.

A mes filles,

A ma famille,

A mes amis.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A notre Maître,

Monsieur le Profeseur Jean-BERNARD

dans le service de qui nous avons eu le privilège de travailler depuis 3 ans et qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

en témoignage de notre respect et de notre admiration.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur François BESANÇON

qui nous a appris "l'art de bâtir un travail scientifique".
Ses conseils nous ont été très précieux.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé J. TANZER,

qui nous a proposé ce sujet de thèse
et en a guidé la rédaction.
Il nous a accueilli dans son laboratoire
et nous a initié à la recherche hématologique.

en témoignage de notre respect
et de notre amitié.

A nos autres maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur BOIRON ;

Monsieur le Professeur CANIVET ;

Monsieur le Docteur CHOFFEL ;

Monsieur le Professeur GRENET ;

Monsieur le Professeur WORMS.

I N T R O D U C T I O N

La très haute gravité de la transformation aiguë de la Leucémie Myéloïde Chronique est soulignée par tous les auteurs. Les statistiques publiées jusqu'en I970 font toutes état d'une moyenne et/ou d'une médiane de survie extrêmement basses de l'ordre de trois mois ou moins (tableau I). Crosby écrit même qu'il doute qu'il faille traiter ces malades (I2) et Karanas et Silver considèrent la résistance à tous les agents thérapeutiques comme la caractéristique fondamentale de cette phase de l'affection(26). La tâche consistant à trouver des méthodes valables pour le traitement de ce stade terminal de la leucémie myéloïde chronique apparaît donc très lourde.

Dans le service du Professeur Jean-Bernard, les principales thérapeutiques utilisées jusqu'en I966 dans cette situation avaient été ou étaient : la prednisone, la 6 mercaptopurine, et l'association de ces deux drogues, et des succès rares mais indiscutables et parfois prolongés avaient été obtenus (4). Quelques succès ont été aussi observés avec le méthotrexate, le méthyl-glyoxal-bis-guanyl hydrazone, la rufocromomycine, la vincristine, la cytosine arabinoside, la daunorubicine. Ces drogues avaient été données seules ou en associations diverses (cf 4I).

En I966, à la suite des travaux de Kennedy (27), l'Hydroxyurée a d'abord été utilisée dans le service à la phase myélocytaire de la maladie : la rapidité de ses effets et sa faible toxicité relative ont été vite confirmées (42). Aussi a-t-on presque aussitôt employé ce médicament dans des cas "subaigus", puis malgré les obser-

vations peu favorables publiées par FISHBEIN (I5) et QUAGLINO (35), dans la transformation aiguë, trois malades ayant atteint le stade terminal de la maladie ont été traités par l'Hydroxyurée dans les derniers mois de I966. Deux ont fait une rémission complète et ont survécu, l'un I2 mois (DIE.M.), l'autre 2 ans (LES.G.), tandis que la troisième patiente, dont la transformation aiguë était déjà traitée depuis deux mois sans grand succès par l'association cytosine arabinoside et méthyl-glyoxal-bis-guanyl hydrazone, a eu une bonne rémission partielle et a survécu 7 mois après le début du traitement par l'Hydroxyurée, (GRA. J.).

Ces succès nous ont conduits à traiter d'autres malades en transformation aiguë par l'Hydroxyurée et nous nous proposons dans ce travail d'analyser les résultats obtenus chez 64 patients qui ont reçu ce médicament à ce stade. Il a été le plus souvent associé à la 6 mercapto-purine et à la prednisone, au moins secondairement. Il n'a pas été fait d'essai thérapeutique randomisé mais nous avons cru utile de comparer ces résultats à ceux observés chez 64 autres malades traités par d'autres méthodes entre I957 et I970 (tableau II). Pour comparer ces résultats à ceux de la littérature, il nous a d'autre part paru nécessaire de revoir les critères de définition de la transformation aiguë.

TABLEAU I

SURVIE DANS LA TRANSFORMATION AIGUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Données de la Littérature

Auteurs	Année	SURVIE en mois			N de malades	Traitements et Remarques
		Médiane	Moyenne	Maxi		
J. BERNARD	I959	3,5°	4,6°	I9	25	6 MP, PRED
LESSMANN	I96I	2 < °			6	
FISCHBEIN ‡	I964	I,5 <		I,3	4	HU
MORROW	I965	2,2			23	
QUAGLINO	I966	Décès Immédiats sauf I malade				HU. I seul en RC par 6 MP seule, après échec de I HU
FOLEY ‡	I969	3	3,3°	9	I3	Tous 6 MP + MTX + PRED ; 5 ont en plus.
KOZA	I969	3,2	4,5	I3	3I	Divers
BRIERE	I970	env. 3°		8	22	Divers
CARBONE ‡	I970		3°	IO	29	Cyt. Ara
			I,2°	4	I7	BCNU avec ou sans Cyt. Ara
			3,4°	9	I4	MTX, 6 MP, PRED, VCR
		2,5	2,2°	I4+	I2	VCR, PRED
CATTAN	I970	I,5		I5	29	Divers
SANCHEZ-FAYOS	I970		2,7°	7	I3	6 MP + PRED ou MTX + PRED ou VCR
			4,3°	I3	8	Associations VCR, 6MP, PRED, MTX etc.
LIAUDET	I97I	7 et IO +		IO+	2	HU puis RBD, 6 MP, PRED et HU + 6 MP + PRED ; ENTRETIEN 6 MP, MTX ; + PRED HU.
GUYON	I97I		2,7		I50°	Divers
CANELLOS ‡	I97I	env. 6°		27	30	VCR, PRED puis HU ou MTX (9 rém.)

‡ Malades communs dans ces 4 séries.

° Résultat calculé d'après les données des tableaux ou du texte.

TABLEAU II

ANNEE DE SURVENUE DE LA TRANSFORMATION AIGUE POUR LES DEUX SERIES THERAPEUTIQUES

Début de la T. A.	Nombre de malades	
	Série traitée par HU en TA	Série n'ayant pas reçu HU en TA
I957-I962		9
I963		3
I964		I2
I965		23
I966	I4	6
I967	9	2
I968	I5	5
I969	I6	3
I970	IO	I
TOTAL	64 malades	64 malades

MALADES - METHODES

I°) Il s'agit d'observations toutes recueillies dans le service du Professeur Jean-BERNARD. Tous les malades, traités par l'HU ou d'autres méthodes avaient eu au moins une leucémie "typiquement chronique" et avaient eu au moins une "rémission".

Le chromosome Philadelphie recherché sur les cellules médullaires par une méthode dérivée de celle de Tjio et Whang (43), mais à un moment variable de la maladie, a été retrouvé dans les 64 cas où des mitoses ont pu être étudiées.

L'âge et le sexe des malades dans ces deux séries sont figurés aux tableaux 3a et 3b.

Le diagnostic de la transformation aiguë a toujours été fondé sur des données hématologiques. Pour la majorité des cas c'est la cytologie médullaire qui a été prise en considération. Dans un petit nombre d'observations cependant, c'est la cytologie sanguine qui a servi de critère diagnostique initial, la ponction médullaire n'ayant été faite qu'ultérieurement. Pour ces cas d'ailleurs le myélogramme effectué 3 à 6 semaines plus tard a confirmé la transformation aiguë. Une seule malade

n'a pas eu de myélogramme (tableau 4). Nous reviendrons dans la discussion, sur les critères retenus par les différents auteurs pour l'affirmation de la transformation aiguë.

Pour tenter de dépister d'éventuelles différences dans l'évolution et la réponse au traitement des transformations aiguës en fonction de leur aspect cytologique initial nous avons réparti nos observations dans les catégories et sous-catégories suivantes :

I - Transformation aiguë certaine :

1° - Hémoblastes $\geq$ 40 %

2° - Hémoblastes $\geq$ 33 %

3° - Hémoblastes + Myéloblastes $\geq$ 40 %

4° - Hémoblastes + Myéloblastes $\geq$ 33 %

5° - Hbl. + Mbl. + Promyélocytes $\geq$ 40 %

6° - Formes promyélocytaires avec hiatus net.

7° - T. A. localisée prouvée, ganglionnaire splénique, etc.

II - Transformation aiguë très probable :

Hbl + Mbl + Pro $\geq$ 33 %

A) Sans signes d'accompagnement cliniques ou Hématologiques en périphérie.

B) Avec signes d'accompagnement cliniques et/ou hématologiques périphériques (thrombopénie inférieure à 100 000/mm3 ou taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 9 G/100cm3, sans que la thérapeutique ou des hémorragies puissent paraître responsables de ces anomalies).

III - Transformation aiguë atypique - d'un point de vue cytologique :

Il s'agit presque toujours de cas où l'expression de la transformation aiguë semble s'être faite essentiellement du côté de la lignée mégacaryocytaire ou de la lignée érythroblastique.

En raison du très petit nombre de cas dans la plupart des sous-catégories, nous avons d'ailleurs été le plus souvent amenés à ne considérer dans l'exposé que 3 grands groupes de malades : (tableau 5)

I° - Transformation aiguë certaine cytologiquement.

2° - Transformation aiguë très probable.

° - Transformation aiguë atypique d'une point de vue cytologique.

On a de plus recherché, entre autres, l'influence du hiatus leucémique et du taux des plaquettes.

2°) Modalités de la thérapeutique.

L'hydroxyurée a été administrée per os, en gélules ou capsules dosées à 500 mg, qui n'ont jamais été fractionnées. La dose quotidienne initiale a été variable entre IO et 50 mg/KG/jour, fixée en fonction du taux des leucocytes et des plaquettes sanguines essentiellement. On a associé d'emblée chez la plupart des malades, parfois seulement secondairement la 6 mercaptopurine, de 0,05 à o,25 mg/kg/jour, et/ou la prednisone, le plus souvent à moins d'un mg/kg/jour. Les doses de ces médicaments ont ensuite varié selon les résultats obtenus. Un traitement d'entretien a toujours été prescrit. Au cas d'échec, ou bien d'autres associations thérapeutiques ont été données ou bien d'autres médicaments ont été ajoutés à l'association initiale.

Pour l'analyse des résultats on a distingué parmi les 64 malades ayant reçu de l'Hydroxyurée :

a) Ceux qui n'ont pas eu d'autre traitement que HU seule, ou HU / 6 MP, ou HU / PRED.

b) Ceux qui ont reçu d'emblée l'association HU + 6 MP + corticoïdes et n'ont pas reçu d'autre drogue au cours de l'évolution.

c) Ceux qui ont reçu d'abord HU ou HU + PRED ou HU + 6 MP et ensuite d'autres drogues comme vincristine, daunorubicine, méthyl glyoxal-bis-guanyl hydrazone, cytosine arabinosine, rufocromomycine, méthotrexate.
   i. Dans le courant d'un traitement d'entretien.
   ii. très vite après en fait un échec de l'HU.
   iii. lors de la rechute de la transformation aiguë.

d) Ceux qui ont reçu la triple association HU + 6 MP + PRED puis d'autres drogues (les mêmes dans les cas : i, ii, iii.).

e) Cependant quelques malades ont reçu d'abord d'autres drogues puis l'hydroxyurée après un échec thérapeutique des premières (GIL.P., GRA.J., LUN G., RAD.E., RUO S., TAC. D.). Dans un cas, il a d'abord été administré 6 MP + misulban + prednisone puis après échec HU (VER. C.).

f) Enfin quelques malades ont reçu de telles drogues en même temps que l'hydroxyurée, ceci d'emblée (BOU. J., CEB. C., VAS M., POD. H.,).

On a d'autre part subdivisé en 2 sous-séries thérapeutiques les cas ou l'hydroxyurée n'a pas été prescrite.

I7 malades ont reçu 6 mercaptopurine ou prednisone seul ou l'association de 6 mercaptopurine et prednisone. 47 malades ont reçu vincristine, daunorubicine, méthyl glyoxal-bis-guanyl hydrazone, cytosine arabinoside, rufocromomycine, méthotrexate, associés souvent à la 6 mercaptopurine et/ou à la prednisone.

3°) Résultats étudiés.

La survie globale après le diagnostic cytologique de transformation aiguë a été étudiée dans les différentes thérapeutiques pour les différentes catégories de malades précédemment définies. La plupart des malades sont décédés. La date exacte du décès a pu être précisée pour 98 d'entre eux. Vingt huit malades ont été perdus de vue, le plus souvent dans un étét extrêment grave paraissant hors de toutes ressources thérapeutiques et la date de la mort a été fixée à ce moment. Deux malades sont encore suivis en mai I972 à la consultation (TAB. A., VER.H.).

On a apprécié aussi la qualité des résultats obtenus et notamment la survenue d'une rémission complète ou incomplète (parfois plusieurs pour le même malade).

TABLEAU 3a

AGE DES MALADES AU DEBUT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE POUR LES 2 SERIES THERAPEUTIQUES

Age au début de LMC	Nombre de malades	
	Série traitée par HU en TA	Série n'ayant pas reçu HU en T. A.
O-IO	2	
II-2O	4	6
2I-3O	9	I4
3I-4O	I7	I6
4I-5O	I6	I5
5I-6O	IO	6
6I-7O	4	6
7I et plus	2	I
Age Médian	39 ans	36 ans I/2
N. de malades	64	64

TABLEAU 3b

SEXE DES MALADES ET AGE AU MOMENT DE LA TRANSFORMATION AIGUE POUR LES DEUX SERIES THERAPEUTIQUES

Age au stade de TA	Nombre de malades chaque sexe			
	Série traitée par HU en TA		Série n'ayant pas reçu HU en T. A.	
	Masc.	Fém.	Masc.	Fem.
0-10				
11-20	2	2	4	1
21-30	5	3	5	2
31-40	9	3	10	8
41-50	11	9	6	10
51-60	4	8	4	6
61-70	2	3	3	3
71 et plus	1	2	1	1
Nombre de malades	34	30	33	31

TABLEAU 4

CAS OU LE DIAGNOSTIC INITIAL DE LA TRANSFORMATION AIGUE A ETE FAIT SUR L'HEMOGRAMME

Obs	Premier hémogramme				Myélogramme‡				Survie en mois	Traitement
	Date	Hbl	Mbl	Pre	Date	Hbl	Mbl	Pre		
ANG.L.	I.IO.69	30			Pas de moelle				I2,5	HU + 6MP + PRED Et Association
BAR.H.	I2.5.67	44	2	3	I2.6.67	40		I	3	RBD
BER.R.	3.7.69	I7			24.7.69	56			3,5	HU + 6MP + PRED puis LA 06-66
BLA.D.	8.7.69	35	6	I8	29.7.69	7I			7	HU + 6MP + PRED puis Cytosine
BOU.J.	I7.9.68	2I			9.IO.68	33	2		4	LA 06-66 puis HU + 6 MP + PRED
CEB.C.	I5.II.68	40			IO.I.69	IOO			3,5	RBD + HU + PRED
FON.L.	I8.9.70	33			8.IO.70	I7	8	2	I5	HU + 6MP + PRED
GRA.J.	5.4.66	22	2	3	25.4.66	66		I	IO,5	Cytosine + GAG puisHU
PAY. E.	I5.II.68	40		2	2.I2.68	82	2		I	LA 06-66
TOU.H.	IO.3.66	40			4.4.66	I5	I5	6	4	6 MP + MTX + PRED puis Cyto. GAG

‡ (Le myélogramme a été réalisé trois à six semaines plus tard).

TABLEAU 5

REPARTITION DES MALADES POUR LES DEUX SERIES THERAPEUTIQUES SELON LES CATEGORIES CYTOLOGIQUES DE TRANSFORMATION AIGUE

CATEGORIES CYTOLOGIQUES de T.A.		NOMBRE DE MALADES					
		Série HU en TA			Autres traitements		
		Total	Avec hiatus net	Sans hiatus	Total	Avec hiatus	Sans hiatus
I.T.A. CERTAINE	I,I	22	22		33	32	I
	I,2	5	3	2	4	2	2
	I,3	2	I	I	3	I	2
	I,4	3	I	2	4	3	I
	I,5	2		2	2		2
	I,6	I	I				
	I,7				2		
	Total	35	28	7	48	38	8
II.T.A. TRES PROBABLE	II.A	4	2	2	4	2	2
	II.B	I9	7	I2	I2	3	9
	Total	23	9	I4	I6	5	II
III.T.A. Cytologiquement Atypique	III	6					
Effectif Total		64			64		

R E S U L T A T S

I° Durée de la survie

Pour les malades dont le traitement a comporté de l'Hydroxyurée la durée de la survie a été nettement supérieure à celle des malades qui n'ont pas reçu ce médicament : le tableau 6 montre les valeurs de la moyenne, de la médiane et des extrêmes pour les 2 séries. Médiane et moyenne de la série hydroxyurée sont supérieures au double de la série sans hydroxyurée.

TABLEAU 6

DUREE DE LA SURVIE POUR LES I28 CAS DE TRANSFORMATION AIGUE

Série thérapeutique	N. de Malades	Survie en mois		
		Moyenne	Médiane	Extrêmes
avec HU	64	7,4	5,4	I-42,5
sans HU	64	3,4	2,2	O-I5

La survie a été aussi calculée dans chacune de ces 2 séries thérapeutiques pour chaque type de traitement et pour les diverses catégories cytologiques définies plus haut (tableaux 7 et 8). Le tableau 7 semble montrer que le meilleur traitement est constitué par la triple association d'hydroxyurée , de 6 mercaptopurine et de prednisone. De l'examen des 2 tableaux 7 et 8 semble ressortir que pour les 2 séries thérapeutiques, la durée de la survie est un peu meilleure dans le groupe cytologique où le taux des cellules très immatures reste voisin de 33 %. Le groupe des transformations atypiques (III) n'est pas du tout favorisé par rapport aux autres.

Le tableau 9 montre que l'absence de hiatus leucémique net représente sans doute un facteur pronostique favorable. Nous n'avons pas recherché systématiquement si l'aspect des blastes jouait un rôle dans l'évolution, ce que croit Mathé (IO).

Par contre, il nous semble que le taux des plaquettes influence nettement la survie au moins lorsque le traitement comporte de l'hydroxyurée. Nous avons en effet fait figurer aux tableaux IO et II les résultats observés chez les malades dont le taux des plaquettes a été trouvé égal ou supérieur à 350 000/mm3 au moment de la transformation aiguë (ce ne sont pas obligatoirement des cas où le taux des plaquettes avait été trouvé élevé au moment du diagnostic de la leucémie myéloïde chronique). Les résultats obtenus dans la série sans hydroxyurée ne sont pas spécialement favorables (survie médiane : 2,8 mois, survie moyenne : 3,6 mois). Par contre, on voit que pour les malades dont le traitement

a comporté de l'Hydroxyurée, la durée de la survie est assez nettement supérieure à celle de l'ensemble des cas (survie moyenne : I7 mois ; survie médiane II, 5 mois).

Une fibrose n'a été découverte à la biopsie de moelle que dans trop peu de cas pour se faire une idée définitive de sa valeur pronostique ; nous croirions volontiers avec Grainick que la myélofibrose représente un facteur défavorable (22) quel que soit le traitement employé ; l'Hydroxyurée représente peut-être un des moins mauvais traitements possibles dans cette circonstance.

Nous n'avons malheureusement pas pu étudier les chromosomes d'un nombre suffisant de malades à ce stade pour savoir si un certain type d'évolution caryotypique peut représenter une indication ou une contre-indication à l'utilisation de l'Hydroxyurée, alors que Canellos pense que l'hypoploïdie est un facteur favorable dans la réponse au traitement par l'association de vincristine et prednisone (8).

Du côté clinique, nous n'avons pas noté de fait banal ayant une valeur pronostique défavorable. Par contre, l'absence de tout signe clinique paraît constituer un facteur favorable (tableau I2).

2° Survenue des Rémissions

Les effets hématologiques du traitement ont été classés ici sous trois rubriques : rémissions complètes, rémissions incomplètes ou partielles, échecs.

Nous avons défini la rémission complète comme le retour à un état clinique, sanguin et médullaire normal (4) : plus précisément disparition de la splénomégalie, sang normal, pourcentage des blastes de la moelle inférieur à 5. Nous avons retenu aussi comme rémissions complètes, les cas comportant le retour de la moelle à une hyperplasie granuleuse typique de LMC avec un nombre de blastes inférieur à 5 %.

Nous avons considéré comme rémissions incomplètes ou partielles les cas où a été obtenue une amélioration à la fois clinique et hématologique très franche, avec un aspect médullaire peu blastique, les formes jeunes ne dépassant pas IO %, sans hiatus, mais avec persistance souvent d'une anémie (hémoglobine voisine de IO g/IOO ml) et/ou d'une thrombopénie (plaquettes voisines de IOO OOO/mm3).

La persistance d'une splénomégalie volumineuse, souvent sensible ou douloureuse nous a fait classer certaines observations dans ce cadre alors que les autres résultats hématologiques étaient très favorables.

Nous avons enfin classé dans les échecs les cas où le tableau clinique et/ou l'aspect hématologique sont restés inchangés ou se sont aggravés.

Le tableau I3 rend compte globalement des rémissions complètes et partielles dans les 2 séries thérapeutiques et les catégories cytologiques de transformation aiguë.

Au tableau I4 sont mentionnés les détails de ces résultats et la durée moyenne des rémissions.

On note ici aussi, comme on pouvait s'y attendre, la supériorité des résultats obtenus dans les séries où le traitement a comporté de l'Hydroxyurée. La durée des rémissions a malheureusement été brève dans l'ensemble puisque dans les meilleurs cas, elle n'a atteint que 4 mois en moyenne.

Par ailleurs, I7 % des malades ayant reçu de l'Hydroxyurée ont eu plus d'une rémission complète et/ou incomplète; 8% des malades n'en ayant pas reçu ont fait de même et la survie moyenne de premiers malades est de I2 mois tandis que celle des autres est de 9 mois seulement.

3°) Toxicité

L'Hydroxyurée a été bien tolérée dans la majorité des cas. Cependant, elle a entrainé souvent une hypoplasie médullaire cédant assez vite lors de l'interruption du traitement. Rarement, l'aplasie a paru être responsable du décès, que l'Hydroxyurée ait été ait été associée à la prednisone seule (MON.M.) ou à 6 mercaptopurine + prednisone (COU.R), ou bien prescrite en cas de rechute grave en même temps qu'une association de Rubido et d'endoxan (GEN.D.) ou avec l'association cytosine Ara + 6 MP +PRED (ROS.S.)

Aucune toxicité notable de l'HU n'a été notée en dehors du côté hématologique ; cependant un certain nombre de malades ont présenté des aphtes qui semblent

bien pouvoir lui être attribuées et qui ont pu être parfois assez fort gênantes.

TABLEAU 7

DUREE DE SURVIE DES MALADES AYANT RECU DE L'HYDROXYUREE EN TRANSFORMATION AIGUE

Modalités du traitement	N. de Malades	SURVIE (en mois) par groupe cytologique			SURVIE en mois	
		Groupe I	Groupe II	Groupe III	Moyenne	Médiane et/ou (extrêmes)
a) I°HU seule 2° HU + 6 MP 3° HU + PRED	I 3 I	I-4,5	I2 5,5 I,5		4,9	(I-5,5)
b) HU + 6MP + PRED en triple association seule	23	I-2-2-2,5-3-3,5- 4,5 -6-6,5-7-8-8-24	I-3,5-4-5,5-IO-I5-24	I,5-3-7	6,5	4,9 (I-24)
c) Comme a) puis autres drogues ‡	2	24	I : 5	III : 2		(2 et 5)
d) Comme b) puis autres drogues ‡	23	I : 5-I8-2I,5 II : 3-3-3,5-4-IO,5 III : 7-9-I2,5-25	I : 7,5 II : 3,5-4,5-85-I4 III : 2,5-8-I25-42,5	III : 3-IO	IO,3	7,6 (2,5-42,5)
e) HU après échec d'autres drogues ‡	7	I,5-3-4,5-6-IO,5	9-IO		6,3	(I,5-IO,5)
f) Combinaison d'HU et autres drogues d'emblée	4	I,5-3,5-4	24			(I,5-24)
TOTAL des malades	64	35	23	6		
MOYENNE		6,6	IO,I	4,4	7,4	
Médiane et (extrêmes) globales		5 (I-25)	7,4 (I-42,5)	(I,5-IO)		5,4 (I-42,5)

‡ I : entretien ; II : après échec d'HU ; III : lors de la rechute

TABLEAU 8

DUREE DE LA SURVIE DES MALADES N'AYANT PAS RECU D'HYDROXYUREE LORS DE LA TRANSFORMATION AIGUE

Modalités du traitement	N. de Malades	Nombre de malades		Survie en mois		
		Groupe Cytologique I	Groupe Cytologique 2	Moyenne	Médiane	Extrêmes
6MP et/ou PRED	I7	I3	4	2,8	2,2	O-I5
Drogues telles que RBD, VCR, GAG,etc.	47	35	I2	3,5	2,2	O-I5
TOTAL	64	48	I6			
Survie moyenne		2,9 mois	4,7 mois			

TABLEAU 9

SURVIE APRES LE DEBUT DE LA TRANSFORMATION AIGUE EN FONCTION DE L'EVENTUELLE EXISTENCE D'UN HIATUS LEUCEMIQUE ET DU TYPE DE TRAITEMENT DE LA TRANSFORMATION AIGUE

CATEGORIES CYTOLOGIQUES DE T.A.		SURVIE MOYENNE en mois			
		N. de Malades	Série comportant HU	N. de Malades	Série sans HU
TA assurée ou très probable.	Hiatus	37	7,3	43	4,2
	Pas de Hiatus	2I	9	II	3
TOTAL des malaess		58		64	

RESULTATS DES TRAITEMENTS COMPORTANT DE L'HYDROXYUREE CHEZ LES MALADES AYANT UN TAUX DE PLAQUETTES EGAL OU SUPERIEUR A 350 000/mm3 LORS DE LA TRANSFORMATION AIGUE

Série thérapeutique avec HU	Plaquettes début LMC	Traitement de phase myélocytaire	Plaquettes en début de T.A.	Traitement lors de la T. A.	Effets	Survie en TA en mois	Moyenne	Médiane
VER.H.	700.000	Mi.	400.000	HU+6MP+PRED	RC	24		
BEN.J.	800.000	Mi., 6MP	440.000	HU+6MP+PRED,id.+CYTO. Ar.	Echec	4		
POD.H.	680.000	RBD, HU	560.000	LA06-66, HU+PRED., LA06-66	RC+2 RI	24		
BLA.D.	520.000	Mi.	500.000	HU+6MP+PRED,id.+cyt. Ar.	3 RI	7		
GRA.J.	I30.000	Mi., 6MP	4000.000	CYT.+GAG,HU,HU+6MP+ PRED, RBD, +MTX.	2 RI	IO,5		
SON.J.	+350.000	Mi.	+350.000	HU+6MP+PRED, +drogues	RC	I8	I7	II,5
KER.Y.	260.000	Mi.	730.000	HU+6MP+PRED	Echec	3		
FON.L.	800.000	HU	500.000	HU+6MP+PRED	RI	I5		
SEL.J.	400.000	HU	I.350.000	HU+6MP+PRED	RI	24		
TAC.D.	I20.000	Mi.	I.200.000	HU+6MP+RBD	RI	IO		
TAB.A.	II00.000	Mi, 6MP	3.000.000	HU+6MP+PRED	RC+RI	42,5		

TABLEAU II

RESULTATS DES TRAITEMENTS NE COMPORTANT PAS D'HYDROXYUREE CHEZ LES MALADES AYANT UN TAUX DE PLAQUETTES EGAL OU SUPERIEUR A 250 000/mm3 LORS DE LA TRANSFORMATION AIGUE

Série thérapeutique sans HU	Plaquettes Début LMC	Traitement en phase Myélocytaire	Plaquettes en début de T.A.	Traitement lors de la T.A.	Effets	Survie		
						Mois	Moyenne	Médiane
BAP.S.	470.000	Mi.	900.000	6MP+PRED	Echec	6		
MAN.S.	940.000	Mi.	800.000	6MP,VCR.+PRED	RI	5,5		
ROU.J.	I.I40.000	Mi.	380.000	VCR.+PRED,6MP+PRED	2 RC	6		
JOS.R.	I.500.000	Mi, 6MP	I.800.000	6MP	Echec	I		
GIR.R.	700.000	Mi,6MP	I.800.000	PRED.	Echec	I,5	3,6	2,8
DOR.F.	760.000	Mi.	700.000	CYTO. Ar. + GAG	RI	3		
BAR.H.	?	Mi.	6I0.000	RBD	Echec	3		
BRI.O.	I90.000	Mi. 6MP	460.000	VCR.+PRED	Echec	4,5		
TOU.L.	?	Pas ttt	800.000	RUFO.	Echec	2		

TABLEAU I2

RESULTATS DU TRAITEMENT DANS LES TRANSFORMATIONS AIGUES DECOUVERTES PAR L'EXAMEN HEMATOLOGIQUE SYSTEMATIQUE

Série thérapeutique	Catégories Cytologiques	Nom	Rémissions et durée en mois	Survie en mois		
					Moyenne	Médiane
TRAITEMENT COMPORTANT DE L'HYDROXYUREE	I,I (h)+	PAR.R.+	2RI (I2 mois)	2I,5	II mois	8,5
	I,4 (h)	MIN.J.+		IO,5		
	I,5	ROG.R.	RI (3)	9		
	I,6 (h)	BEN.J.		4		
	II,A (h)	DAS.M.+	RC(3,5)	5,5		
	II,A	FON.L.	RI(8)	I5		
	II,A (h)	SEL.J.+	RI(7+)	24		
	II,A	PRA.G.+		8,5		
	II,B (h)	BER.P.+	RI	8		
	II,B(h)	COU.R.+		4,5		
TRAITEMENT SANS HYDROXYUREE	I,I (h)	JAR.R.	RC(2,5)	5	6,3 mois	4,I
	I,I (h)	FON.P.+	RC(II)	I3		
	I,I (h)	BAR.H.+		3		
	I,2 (h)	DOR.F.	RI(I)	3		
	I,3 (h)	VER.M.+		I		
	II,A (h)	TOR.R.+		8		
	II,A	GAU.L.		5		
	II,A (h)	MAR.Y.	RI(I)	8		
	II,A	MET.J.	RI(4)	II		

(h) : Existence d'un hiatus leucémique net.
+ : Malades ayant reçu de l'Hydroxyurée lors de la phase myélocytaire.

TABLEAU I3

POURCENTAGE DES REMISSIONS COMPLETES ET INCOMPLETES DANS LA TRANSFORMATION AIGUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE SELON LE TRAITEMENT ET LA CATEGORIE CYTOLOGIQUE

SERIE THERAPEUTIQUE	GROUPE CYTOLOGIQUE		
	I	II	III
Comportant HU	63 %	79 %	50 %
Sans HU	28 %	38 %	

TABLEAU I4

EFFETS HEMATOLOGIQUES DANS LES DIVERSES CATEGORIES CYTOLOGIQUES

Traitements	Effectif	Catégories cytologiques													Durée moyenne des RC et RI en mois		
		I,I	I,2	I,3	I,4	I,5	I,6	I,7	I	II,A	II,B	II	III		Groupes Cytologiques		
	8														I	II	III
Série HU	64																
Rém. complète		6		I	I				8	I	4	5	I		2,2	4	I
R. P.		II	5	2	I	3			22	3	I2	I5	2				
Echecs		IO	I		I		I		I3		5	5	3				
N. de Malades		22	5	2	3	2	I		35	4	I9	23	6				
RBD,VCR,etc.	47																
R C		5	3			2			IO		I	I			I,4	I	
R P		4	2						6	2	3	5					
Echecs		I6		2	4			2	24		7	7					
N. de Malades		23	3	2	4	I		2	35	2	IO	I2					
6MP ET/ou PRED	I7																
R C		I							I			I			O,3	O,I	
R P				I					I								
Echecs		9	I			I			II	2	I	3					
N. de Malades		IO	I	I		I			I3	2	2	4					

D I S C U S S I O N

L'intérêt de l'introduction de l'Hydroxyurée dans le traitement de la transformation aiguë, notamment en association avec la 6 mercaptopurine et la prednisone semble ressortir assez nettement de ces résultats mais plusieurs points de cette étude doivent être discutés.

I° LES ASPECTS CYTOLOGIQUES DE LA TRANSFORMATION AIGUE

La comparaison des résultats obtenus par différentes chimiothérapies par différentes équipes dans le traitement de la transformation aiguë nécessite que celle-ci soit définie de façon rigoureuse et un certain nombre de difficultés apparaissent ici. Tous les auteurs admettent que le leucémie myéloïde chronique se termine le plus souvent dans un tableau clinique et hématologique anologue à celui d'une leucémie aiguë (2, 4, 5, 8, I3, I9, 22, 36, 44, etc.) ; les anglo-saxons sur ce point ont rejoint les auteurs français (4), mais de nombreuses publications étrangères notamment étudient ensemble, sous l'appellation de phase terminale, de phase accélérée de la leucémie myéloïde chronique (I7, 26), des cas où il s'agit vraiment de crises blastiques et d'autres, plus mal définies pour lesquels les critères cytologiques nécessaires à notre sens, pour le diagnostic de transformation aiguë ne sont pas réunis. Nous considérons en effet qu'il

vaut mieux ne faire entrer dans le cadre des transformations aiguës que les observations répondant à une définition proche de celle fixée par Jean BERNARD, Seligmann et Kvicala (4), celles où, après une phase myélocytaire, surviennent des modifications cytologiques sanguines, médullaires (ou d'autres territoires), analogues à celles que l'on constate au cours des leucémies aiguës. Il doit y avoir un envahissement d'au moins un territoire hématopoïétique (ou autre) par des cellules blastiques ou promyélocytaires. Cette définition claire a l'avantage d'écarter les leucémies dites transformées d'emblée ou certaines des leucémies dites subaiguës étudiées par Brière (6) et les aggravations de la leucémie myéloïde chronique qui relèvent d'autres facteurs mais elle persister diverses incertitudes.

Pour expliquer ces difficultés il convient de voir brièvement comment on peut se représenter les phénomènes cytologiques de la transformation aiguë. La tendance actuelle, fondée notamment sur les données chromosomiques, est de croire que la transformation aiguë résulte du développement d'un ou de plusieurs clones faits de cellules ayant la même origine que celles de la phase myélocytaire mais devenues fondamentalement différentes de celles-ci. Au stade chronique de la maladie, la prolifération anormale des cellules granuleuses atteintes paraît soumise à certains contrôles : ainsi s'expliquent les ondes évolutives "spontanées" de la leucocytose qui sont observées quelquefois (27 b). Et d'autre part cette prolifération aboutit à la production d'un trop grand nombre de cellules, certes, mais finalement toutes ces cellules mûrissent et de façon normale ou sensiblement normale (5). Les lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires, qui sont aussi

porteuses du PhI (II),et qui peuvent proliférer anormalement aussi, restent cependant grossièrement normales et demeurent notamment soumises à certains contrôles (2I, 27b). La transformation aiguë correspond au contraire à l'apparition de cellules dont la prolifération est sans doute moins contrôlée du point de vue numérique et surtout il semble s'agir de cellules qui ne peuvent plus mûrir ou dont la maturation se fait mal, ne va pas au delà d'une certain stade ; ainsi s'accumulent des cellules jeunes assez analogues à celles des leucémies aiguës.

Schématiquement dès lors peuvent se définir les principales situations suivantes.

I) Il peut se développer un clone dont les cellules ne mûrissent pas au delà soit du stade hémoblaste soit du stade myéloblaste. Dans ces deux cas, bien entendu, on va trouver associées ces cellules de transformation aiguë et celles des clones restées du type leucémie leucémie chronique, la proportion de celles-là augmentant au dépens de celles-ci avec le temps et à une vitesse variable selon les cas. Il faut remarquer ici, qu'on ne peut généralement pas distinguer les blastes et les hémoblastes de transformation aiguë des blastes et des hémoblastes de "leucémie myéloïde chronique", mais assez rapidement cependant, on va voir s'esquisser puis devenir évident un hiatus leucémique; d'autant que vraisemblablement, les clones plus malins ne doivent pas simplement prendre petit à petit la place des clones de la phase myélocytaire mais peuvent sans

doute en plus inhiber ceux-ci. Même dans ces formes, les plus simple surtout si le phénomène est rapidement diffus, va se poser un problème : à partir de quel pourcentage de blastes va-t-on décider qu'on a atteint le stade de transformation aiguë ?

2° Lorsque la maturation du clone malin se fait encore jusqu'au promyélocyte, l'aspect hématologique de transformation aiguë est on le conçoit plus difficile à reconnaître ; le hiatus doit apparaître plus tard est bien entendu, il se situe au delà du promyélocyte. Ici encore se pose la question : à partir de quel total de blastes, plus myéloblastes, plus promyélocytes va-t-on parler de transformation aiguë ? Il convient de rappeler ici que ce total peut-être trouvé assez élevé à un examen sanguin ou médullaire même au départ de la phase myélocytaire et redescendre soit spontanément soit après un traitement tel que le Busulfan (4, I8).

3° Les transformations qui viennent d'être évoquées se font le plus souvent de façon diffuse. En d'autres termes la ponction de moelle révèle alors le processus en quelque territoire qu'elle soit faite ; souvent aussi d'ailleurs, le sang reflète cet état médullaire. Mais il arrive que pendant un certain temps la transformation aiguë se fasse en un point limité, de même qu'une rechute de leucémie aiguë peut se faire sous forme localisée. Cette prolifération peut s'accompagner de manifestations générales marquées (atteinte de l'état général, fièvre, anémie, leucopénie, thrombopénie). Le diagnostic de transformation peut être relativement facile lorsque le lieu où elle se produit attire

l'attention et est facilement explorable (ganglion superficiel, espaces sous-arachnoïdiens par exemple).

Au contraire, la détection peut être difficile si cette localisation n'est pas responsable de signes directs (moelle par ex.) ou si l'exploration de l'organe apparemment en cause est difficile (rate en cas de thrombopénie par exemple). Encore faut-il sans doute considérer à part des autres, certaines transformations de ce genre où un acte thérapeutique local peut être d'une efficacité notable et prolongée (splénectomie, irradiation d'une adénopathie ou d'une localisation osseuse, traitement intra-rachidien par le méthotrexate pour une méningite blastique, etc.).

De telles localisations peuvent être encore plus difficiles à reconnaître dans certains cas : une myélofibrose peut empêcher l'aspiration des éléments médullaires. Une localisation limitée à un secteur médullaire difficilement explorable a pu être décelée par Gralnick par exemple, par biopsie d'une diaphyse humérale faite d'après les indications indirectes fournies par le scanning au sulfure de 99^{m} Technetium (22). Il est évident que dans le plupart des autres centres hématologiques cet examen n'aurait pas été fait et le diagnostic de transformation aiguë aurait été refusé : on aurait parlé de phase terminale ou accélérée , de décompensation, non blastique ...

4° L'aspect des cellules de la transformation mérite encore quelques commentaires. Dans la plupart des observations il s'agit de cellules appartenant

manifestement à la série granuleuse :hémoblastes myélogènes, myéloblastes, promyélocytes. Il faut noter ici que lorsque le promyélocyte est la cellule prédominante (1b 3, 4) il paraît cependant tout à fait exceptionnel que la transformation aiguë réalise une leucémie à promyélocyte similaire à la leucémie aiguë à promyélocytes primitive (I6). Les blastes peuvent apparaître totalement indifférenciés. La théorie du rajeunissement cellulaire de Bessis peut s'appliquer facilement à tous ces cas (5).

Mais il arrive et Mathé notamment y a beaucoup insisté, que l'aspect des Blastes soit tout à fait différent. Au May-Grunwald-Giemsa, ces cellules ressemblent à des lymphoblastes. Les colorations chimiques y démontrent parfois l'absence de peroxydase et la présence de substance P A S +, ce qui semble confirmer leur nature non myéloïde. De plus les effets favorables de traitements actifs dans les leucémies aiguës lymphoblastiques ont pu être décrits dans ces cas (IO). Pourtant, il semble bien que toutes ces cellules contiennent un chromosome Philadelphie, ce qui permet d'affirmer leur appartenance à la lignée myéloïde (24, 3I). On a aussi parlé de l'association de lymphosarcomes, de réticulosarcomes et de leucémies myéloïdes chroniques (I, 34). Mais ce diagnostic a été le plus souvent porté sur l'examen histopathologique de coupes de ganglions. A chaque fois semble-t-il que des frottis ont été faits à partir de ces tumeurs, la cytologie a permis de reconnaître la nature plutôt granuleuse de ces éléments. Mais surtout la présence d'un PhI (et souvent de plusieurs) a pu être affirmée quand l'examen chromosomique de ces

cellules a été fait : avec d'autres auteurs, nous aurions tendance à parler de transformations aiguës d'allure sarcomateuse plutôt que l'association de 2 maladies.

Il est permis de se demander si deux types cytologiques supplémentaires de transformation aiguë ne méritent pas d'être isolés. La période terminale de certaines leucémies myéloïdes chroniques nous a paru en effet se caractériser par une très grande érythroblastose ou par une grande prolifération de la série mégacaryocytaire et d'autres auteurs ont pensé comme nous sur ce point (I4, 25, 36). En l'absence d'hémolyse et d'hémorragie nous avons vu chez plusieurs malades se produire, associée aux signes habituels de la transformation aiguë, une anémie avec très grande érythroblastose (médullaire surtout). Dans un de ces cas l'étude chromosomique de la moelle a été faite alors que 70 % des cellules ponctionnées étaient érythroblastiques : le chromosome PhI a été découvert dans toutes les mitoses et de plus, plusieurs de ces mitoses se sont avérées contenir d'autres anomalies chromosomiques. Ainsi peut-on penser que cette érythroblastose, d'ailleurs souvent dystrophique, associée à une anémie avec réticulocytopénie a pu représenter une transformation aiguë affectant particulièrement la série érythroblastique, correspondant à une érythroleucose en somme (voir tableau I5).

Il est aussi possible que la transformation aiguë s'exprime au niveau de la lignée mégacryocytaire par une prolifération qui reste essentiellement mégacaryoblastique, avec passage dans le sang parfois, de "micromégacaryoblastes" ou de fragments de mégacaryocytes, (éléments souvent pris à un examen superficiel pour des blastes banaux et pouvant être associés à ceux-ci). De tels cas semblent assez rares, encore que nous en ayons

observés de même que Clarkson (33), mais on pourrait aussi imaginer que la prolifération mégacaryocytaire avec élévation des plaquettes assez souvent observée au cours de la transformation aiguë (ou au moins au début de la transformation aiguë) correspond à un phénomène du même ordre : peut-être la prolifération de la lignée mégacaryocytaire même si elle est de type malin ne peut-elle qu'exceptionnellement s'exprimer sous la forme de la perte du pouvoir de maturation.

La possibilité de l'apparition d'une importante fibrose au cours de l'évolution de la leucémie myéloïde chronique a été reconnue depuis longtemps. C'est plus récemment qu'on a pu s'apercevoir que cette fibrose pouvait jouer un rôle important dans l'expression de la transformation aiguë : il arrive en effet que, comme dans certaines leucémies aiguës d'ailleurs, le tissu fibreux empêche l'aspiration des cellules contenues dans la moelle et notamment des blastes. La moelle apparaît alors essentiellement pauvre et seule la biopsie révèle son infiltration blastique. Y a-t-il des cas où cette prolifération fibreuse existe sans prolifération des cellules proprement hématologiques et s'agit-il alors d'un mode de transformation aiguë ? En l'absence de critère chromosomique il nous semble difficile de l'admettre pour l'instant. De toute manière les cas de fibrose sans blastose nous paraissent encore plus rarement qu'à Gralnick (22) pouvoir expliquer une symptomatologie terminale. (tableau I5).

Les risques que crée cette diversité de l'aspect des transformations aiguës sont de 2 types. Pour un malade donné on peut, selon qu'on est large ou restrictif dans la définition de la transformation aiguë, faire trop facilement ce diagnostic et ne pas se rendre compte que des symptômes cliniques ou hématologiques peuvent relever par exemple d'une infection (nous avons vu de telles observations) ou d'un excès thérapeutique, ou même simplement d'une onde blastique qui pourrait être spontanément régressive (4, I8), ou bien ne pas le faire assez facilement et perdre du temps avant de donner la chimiothérapie adéquate. Dans une étude telle que la nôtre le danger majeur serait de croire à un effet heureux du traitement alors qu'il aurait pu être donné en réalité dans des cas non encore au stade de transformation aiguë ou même à un stade moins avancé de la transformation aiguë que dans d'autres séries. En fait, même en tenant compte des différences de terminologie cytologique (de très nombreux anglo-saxons appellent myéloblaste notre hémoblaste, et promyélocyte notre myéloblaste, notre promyélocyte étant leur myélocyte jeune), il apparaît que tous nos cas y compris ceux qualifiés de transformation aiguë probable seraient entrés dans les listes des auteurs les plus sévères. (tableau I6).

2° DUREE DE LA SURVIE

La durée de la survie de nos 64 malades ayant reçu de l'Hydroxyurée est significativement supérieure à celle de nos 64 autres malades (tableaux 6 à I2). Mais il ne s'est pas agi d'un essai randomisé si bien qu'il faut examiner de façon très critique si ces 2

séries sont réellement comparables. Le sexe, l'âge des malades sont très analogues (tableaux 3a et 3b). Par contre sur les malades qui n'ont pas bénéficié de l'hydroxyurée, 47 ont été traités de I957 à I966, c'est à dire avant ceux qui en ont bénéficié. Il est cependant peu plausible que ce décalage dans le temps joue un rôle très important. La répartition des malades des 2 séries dans les différentes catégories et sous-catégories cytologiques est sensiblement identique et si tous les malades dont la transformation a été classée atypique du point de vue cytologique se trouvent avoir reçu de l'hydroxyurée, les résultats chez eux ont été plutôt mauvais (tableau 7). Le traitement de la phase myélocytaire n'a guère été différent d'une série à l'autre et il convient de noter ici qu'un traitement préalable par l'hydroxyurée en phase chronique n'empêche pas l'efficacité de la triple association de l'hydroxyurée, 6 mercaptopurine et prednisone lors de la crise blastique. (tableaux IO et I2)

D'une façon plus générale, nous avons recherché si certains facteurs trouvés au moment de la transformation aiguë pouvaient avoir une incidence pronostique : le pourcentage des cellules très immatures, l'existence d'un hiatus net interviennent certainement (tableaux 7, 8 et 9). Nous ne pouvons pas juger valablement de l'influence de l'existence d'une myélofibrose ni de celle de l'existence de certaines variations caryotypiques.

Mais le taux des plaquettes semble influencer nettement les résultats et surtout dans la série hydroxyurée : si les plaquettes sont à plus de 350 000/mm3 lors de la transformation aiguë la survie est nettement accrue (tableaux IO et II). Peut-être ceci est-il dû

à un double phénomène : activité particulière de l'hydroxyurée contre les cellules blastiques et faible toxicité vis à vis de la lignée plaquettaire.

Enfin, il nous a semblé que l'absence de tout signe clinique au moment de la découverte de la transformation aiguë pourrait constituer un facteur favorable (tableau I2) et ceci surtout dans la série hydroxyurée. Ceci invite sans doute à traiter les transformations aiguës le plus tôt possible et peut-être faudra-t-il savoir le faire sur une simple accélération du temps de doublement de la leucocytose (40).

Nous ne nous étendrons pas sur la supériorité de nos résultats vis à vis de ceux des autres auteurs (tableau I) et comme nous venons de l'indiquer dans le précédent chapitre il paraît impensable que ce soit en raison de critères de définition de la transformation aiguë moins sévères pour nos malades.

3° REMISSIONS

La difficulté de définir de façon précise les rémissions complètes, et encore plus incomplètes, dans les transformations aiguës est très grande. Certes il est des des cas où l'on peut dire que tout redevient normal ; en fait même si grossièrement il peut en apparaître ainsi, même si les anomalies chromosomiques additionnelles propres à la phase aiguë peuvent disparaître (8, 20), le PhI n'en persiste pas moins toujours. Il s'agit donc d'une rémission de la crise blastique et non de la leucémie de fond bien sûr. Aussi est-on conduit à inclure dans les rémissions complètes les cas où on a simplement le retour à un aspect

de phase myélocytaire. La rate alors peut rester grosse et il peut y avoir un pourcentage de cellules immatures (jusqu'au promyélocyte inclus) relativement élevé, comme dans les leucémies myéloïdes chroniques en phase myélocytaire. Ces incertitudes nous ont poussé à ne pas nous attacher beaucoup à l'étude de ces rémissions. Il est cependant évident que les rémissions sont plus nombreuses dans la série thérapeutique comportant de l'hydroxyurée (tableaux I3 et I4) et que, comme dans les leucémies aiguës la durée de la survie dépend de l'obtention de ces rémissions.

4° TOXICITE

C'est certainement la toxicité, médullaire relativement faible de l'hydroxyurée (27, 42) qui a permis d'obtenir ces résultats.

Les progrès réalisés sont en fait bien minces et les espoirs d'augmenter radicalement la durée de la transformation aiguë paraissent assez vains. Si l'on veut améliorer le pronostic d'ensemble de la leucémie myéloïde chronique, il faut surtout, sans doute, viser à prolonger sa phase myélocytaire et à prévenir l'éclosion et la multiplication des cellules de transformation aiguë, qui vraisemblablement risquent d'apparaître extrêmement tôt dans le cours de la maladie. C'est ce que se proposent 2 essais en cours.

Dans le protocole élaboré à l'hôpital St Louis (cf 4I) et adopté par plusieurs équipes, les malades sont répartis en 3 groupes. Tous reçoivent du Busulfan au départ puis dès le 3ème mois et tous les 3 mois ensuite on leur administre des drogues actives en période aiguë (vincristine + daunorubicine + prednisone pour une première série de malades ; hydroxyurée + 6 mercaptopurine +

prednisone pour une autre série ; une série de témoins ne reçoit que le Busulfan). On ne peut encore juger des effets de cette thérapeutique.

L'autre essai réalisé par Sokal aux U.S.A. consiste en une immunothérapie préventive, qui est commencée dès les premières semaines du traitement de la phase chronique : les malades reçoivent outre du Busulfan des injections intra-dermiques de B C G mélangé à des cellules tuées provenant de cultures au long cours isolées à partir de malades atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou de transformation aigue de la leucémie myéloïde chronique. Des résultats très encourageants ont déjà été publiés (38).

TABLEAU I5

QUELQUES TRANSFORMATIONS AIGUES ATYPIQUES DU POINT DE VUE CYTOLOGIQUE

Observations	Blastose discrète seulement en TA		Biopsie de moelle			REMARQUES
	Hémogramme	Myélogramme	Myélofibrose avec blastes	Myélofibrose sans blastes	Blastose "localisée" ‡	
BER.M.	+	+		+		Hb : 7 g ; ictère ; rate et foie +++ Erythroblastose médullaire > 70 % avec dystrophie des G.R. et réticulocytopénie
VIT.V.	+	+	+			I2 000 plaquettes. Douleurs osseuses.
COU.L.		+	+		moelle +	Hb : 7 g. Erythroblastose médullaire > 70 % avec dystrophie des G.R. et réticulocytopénie.
COL.P.		+	pas de myélofibrose		sang +	idem
KER.Y.	+	+	+			Hyperplasie mégacaryocytaire +++

‡ Blastose nette découverte au début de la T. A., non retrouvée ensuite pendant de très nombreux mois.

TABLEAU I6

CRITERES DE "TRANSFORMATION AIGUE" DE DIVERS AUTEURS

AUTEURS	ANNEE	DONNEES
BERNARD J.	I959	Envahissement d'au moins un territoire hématologique par des cellules blastiques ou promyélocytaires.
KARANAS	I968	Deux séries de critères complexes cliniques et/ou hématologiques tels que 75 % des malades sont décédés en 6 mois.
BRIERE	I969	Hémoblastes + Myéloblastes + Promyélocytes $\geq$ 33 %.
KOZA	I969	La T. A. commence aux premiers signes cliniques
FOLEY	I969	Notion de phase accélérée ; presque toujours plus de 50 % de blastes et promyélocytes.
CARBONE	I970	40 % de myéloblastes.
CATTAN	I970	I5 % de blastes
STRYCHMANS	I970	Valeur du temps de doublement du taux de leucocytose sanguine.
GRALNICK	I97I	Myélofibrose et biopsie de moelle.
CANELLOS	I97I	20-30 % de blastes + autres anomalies biologiques et/ou cliniques.

C O N C L U S I O N S

L'étude des résultats du traitement de I28 malades vus en transformation aiguë de leucémie myéloïde chronique dans le service du Professeur Jean-BERNARD permet de formuler un certain nombre de conclusions.

L'Hydroxyurée semble être un médicament relativement efficace à cette phase de la maladie et associée à le 6 mercaptopurine et à la prednisone représente sans doute le meilleur des traitements qui ont été essayés à St Louis et dans les autres centres hématologiques‡.

Cette efficacité est particulièrement notable lorsque le taux des cellules immatures sanguines et/ou médullaires reste au voisinage de 33 %,lorsqu'on ne note pas de hiatus leucémique net et lorsque le taux des plaquettes est égal ou supérieur à 350 000 au moment du début du traitement.

‡ A la fin de la rédaction de ce travail, nous avons appris que, à notre instigation, l'Acute Leukemia Groupe B (U.S.A.) a entrepris sous la direction de Silver et Colman une étude de l'action de cette association thérapeutique (mais à des doses un peu trop fortes à notre avis) et que les résultats préliminaires suivants ont été observés : 26 malades traités, 5 rémissions complètes, 7 rémissions partielles, soit un pourcentage de rémissions complètes et incomplètes de 46 %.

Le fait que les malades aient reçu de l'Hydroxyurée en période myélocytaire ne paraît pas constituer une contre-indication à la prescription de cette triple association en phase blastique.

Comme il ne s'est pas agi d'un traitement randomisé, ces conclusions doivent faire l'objet de critiques particulièrement attentives. Pour la comparaison entre nos 2 séries thérapeutiques, il faut noter qu'un certain nombre de nos malades traités sans hydroxyurée l'ont été à une période un peu antérieure et que des progrès accomplis dans les domaines de la transfusion, de la réanimation, de l'antibiothérapie par exemple ont pu jouer un rôle mais sans doute est-il de peu d'importance. Les critères du diagnostic de la transformation aiguë ont été bien entendu les mêmes dans les 2 séries qui sont par ailleurs tout à fait comparables des points de vue de l'âge, du sexe et de la répartition des malades dans les catégories et sous-catégories cytologiques (s'il y a 6 cas de transformations atypiques du point de vue cytologique, uniquement dans la série de malades ayant reçu de l'hydroxyurée, ils grèvent en fait les résultats de cette série).

Pour la comparaison de nos résultats avec ceux des autres auteurs on peut dire que tous nos cas auraient été retenus comme transformations aiguës par les groupes adoptant les critères diagnostiques de transformation aiguë les plus sévères.

Pourtant le progrès que semble représenter l'introduction de l'hydroxyurée et de cette triple asso-

ciation dans le traitement de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique reste extrêmement insuffisant. En effet comme la durée de la phase myélocytaire ne semble guère avoir été améliorée par la chimiothérapie, la durée totale d'évolution de la leucémie myéloïde chronique n'a pour ainsi dire pas varié depuis la statistique de Minot de I924.

Les plus grands efforts doivent donc à notre avis porter sur les tentatives visant à prévenir le plus tôt possible, c'est à dire dès le début du traitement de la phase chronique, l'apparition et la prolifération des clones de transformation aiguë. A cet égard, 2 essais sont en cours. L'un mis en oeuvre depuis I969 à l'hôpital St Louis et adopté par d'autres équipes consiste à intercaler dans le cours d'un traitement classique par le Busulfan et ceci dès le 3ème mois des périodes de I5 jours où le patient reçoit des drogues actives en phase terminale. Il est encore trop tôt pour juger de la valeur de ce protocole. L'autre réalisé au U.S.A. veut être une immunothérapie préventive de la transformation : B C G et cellules blastiques de culture , tuées, sont injectées également dès les premiers mois du traitement de la phase myélocytaire. Les résultats préliminaires de cet essai semblent encourageants.

Ainsi peut-on espérer enfin une amélioration du pronostic de cette maladie qui, curieusement, n'a pas varié alors qu'on sait les progrès réalisés dans le domaine des leucémies aiguës.

R E F E R E N C E S

I - ANDRE R., DUHAMEL G., NAJMAN A. & GORIN N.,
A propos de l'association : leucémie myéloïde chronique, sarcome ganglionnaire. Etude de deux nouveaux cas.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., I2 - 30I - I972

Ib - BEN-ZEEV D., SCHWARTZ S. O. & FRIEDMAN A.,
Promyelocytic-myelocytic leukemia as a terminal manifestation of chronic granulocytic leukemia.
Blood, 27 - 863 - I966

2 - BERNARD J.,
Maladies du sang.
Paris - Masson - Mise à jour, 325 - I966

3 - BERNARD J., LASNERET J., CHOME J., LEVY J.P. & BOIRON M.,
A cytological and histological study of acute promyelocytic leukemia.
J. Clin. Pathol., I6 - 3I9 - I963

4 - BERNARD J., SELIGMANN M. & KVICALA R.,
La transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., I024 - I959

5 - BESSIS M.,
Cellules du sang normal et pathologique.
Paris - Masson - I972

6 - BRIERE J.,
Contribution à l'étude des leucémies myéloïdes à PhI d'évolution rapide.
Thèse - Paris, I969. Ed. AGEMP.,

7 - BRIERE J., REYES F. & BILSKI-PASQUIER G.,
Les épisodes aigus terminaux des leucémies chroniques.
Rev. Med., 6 - 3I3 - I970

8 - CANELLOS G. P., De VITA V. Y., WHANG-PENG J. & CARBONE P. P.,
Hematologic and cytogenetic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia.
Blood, 38 - 67I - I97I

9 - CARBONE P. P., CANELLOS G. P. & De VITA V. T.,
Therapy of the blastic phase of chronic granulocytic leukemia.
In : Mathe G (Edit)
Advances in the treatment of acute (blastic) leukemia.
New-York - Springer-Verlag - I970 - I42

IO - CATTAN A., MATHE G., AMIEL J. L., SCHLUMBERGER J. R.,
SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M. & BERUMEN L.,
Treatment of blastic crisis in chronic myelocytic leukemia.
In : Mathe G (Edit)
Advances in the treatment of acute (blastic) leukemia.
New-York -Springer-Verlag- I970 - I52

II - CLEIN G. P. & FLEMANS R. J.,
Involvement of the erythroblastic series in blastic crisis of CML; further evidence for the presence of PhI chromosome in erythroblasts.
Brit. J. Haemat., I2 - 754 - I966

I2 - CROSBY W. H.,
To treat or not to treat acute granulocytic leukemia.
Arch. Int. Med., I22 - 79 6 I968

I3 - DAMESHED W., GUNZ F. W.,
Leukemia. 2nd edit.
New. York, Grune &Stratton, I964

I4 - DUHAMEL M. G., MARCHAL G.,
Les transformations mégacaryocytaires.
Sem. Hop. Paris, 35 - 2647 - I959

I5 - FISHBEIN W. N., CARBONE P. P., FREIREICH E. J., MISRA D., & FREI E.,
Clinical trials of hydroxyurea in patients with cancer and leukemia.
Clin. Pharmacol. Therap., 5I - 574 - I964

I6 - FLANDRIN G. , FOURCADE M.& DANIEL M. T.,
Etude cytologique des leucémies aiguës promyélocytaires.
Actualités hématologiques - 6ème série - Paris -Masson - I972

I7 - FOLEY H. T., BENNETT J. M. & CARBONE P. P.,
Combination chemotherapy in accelerated phase of chronic granulocytic leukemia.
Arch. Int. Med., I23 - I66 - I969

I8 - GALTON D. A. G.,
Chemotherapy of chronic myelocytic leukemia.
Sem. Haemat., 6 - 323 - I969

I9 - GARDIKAS C., THOMOPOULOS D., HATZIOANNOU J., HANAGHINIS H. T., JORDANOGLOU J.& LYBERATOS K.,
Some data concerning the onset of the acute myeloblastic crisis in chronic myeloïd leukemia.
Acta. Haemat., 46 - 20I - I97I

20 - GARSON O. M., BURGESS M. A., STANLEY L. G.,
Cytogenetic remission in acute transforamation of chronic granulocytic leukemia.
Brit. Med. J., 2 - 556 - I969

21 - GOODMAN S. B.& BLOCK M. H.,
Increased red blood cell production in chronic myelocytic Leukemia.
JAMA, 200 - 62I - I967

22 - GRALNICK H. R., HARBOR J. & VOGEL C.,
Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia.
Blood, 37 - I52, I97I

23 - GUYON J. M. & REVOL L.,
Leucémie myéloïde chronique (étude statistique du traitement).
Acquisitions récentes en Hématologie.
Lyon - Simep., I97I - 75

24 - HAMMOUDA F., QUAGLINO D. & HAYHOE F. G. J.,
Blastic crisis in C. G. L. Cytochemical, cytogenetic and autoradiographic studies in four cases.
Brit. Med. J., I - I275 - I964

25 - HAYHOE F. G. J., QUAGLINO D. & DOLL R.,
The cytology and cytochemistry of acute leukaemias
Londres. Her Majesty's Stationery Office, I964

26 - KARANAS A. & SILVER R. T.,
Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia.
Blood, 32 - 445 - I968

27 - KENNEDY B. J. & YARBRO J. W.,
Metabolic and therapeutic effects of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia.
JAMA, I95 - I038 - I966

27b- KENNEDY B. J.,
Cyclic leukocyte oscillations in chronic myelogenous leukemia during hydroxyurea therapy.
Blood, 35 - 75I - I970

28 - KOZA I., CERNY V., BOHUNICKY L., HALKO J., UJHAZY V., PETREK C. & KRYZAN Z.,
Blastic crisis of chronic myelogenous leukemia.
Neoplasma, I6 - 4I7 - I969

29 - LESSMANN E. M. & SOKAL J. E.,
A colchicine derivative in therapy of chronic myelocytic leukemia.
JAMA, I75 - 74I - I96I

30 - LIAUDET J., CRAMER J., ERNOULT J. L., HUSSON A. & SAVIGNY G,
L'utilisation de l'Hydroxyurée en thérapeutique hématologique - A propos de cinq observations.
Hôpital, Information Thérap., 2 - 62 - I97I

31 - LORTHOLARY P., LEUJEUNE F., TANZER J., MIELOT F., BOIRON M. & Jean BERNARD,
Etude cytochimique des leucoblastes au cours de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique.
Presse Med., 74 - I237 - I966

32 - MORROW G. W., PEASE G. L., STROEBEI C. F.& BENNET W. A.,
Terminal phase of chronic myelogenous leukemia.
Cancer, I8 - 369, I965

33 - OGAWA M., FRIED J., YASUNOBU S., STRIFE A.& CLARKSON B. D.,
Studies of cellular proliferation in human leukemia.
VI. The proliferation activity, generation time, and emergence time of neutropholi granulocytes in chronic granulocytic leukemia.
Cancer, 25 - I03I - I970

34 - OTA K, FUKUDA T, OHNISHI Y, SUCHI T,
Clinical and hematological studies on the reticulum-cell-sarcom-like tumor developing during the terminal phase of chronic myelocytic leikemia.
Recent advances in Research Proceedings of the Japan Society of RES., IO - 95 - I962

35 - QUAGLINO D., TORELLI U. & EMILIA G.,
A preliminary clinical evaluation of the therapeutic effects of Hydroxyurea in patients with myelogenous leukaemia.
Eur. J. Cancer, 2 - 69 - I966

36 - RUVIDIC R.& SVETISLAV S.,
Cytological studies in acute transformation (blastic crisis) in chronic myelogenous leukemia.
Haemat. Lat., I2 - IO7 - I969

37 - SANCHEZ-FAYOS J.,
Acute clinical crisis and malignant cytology in CML. Haematological considerations on the significance of "blastic crisis" in 25 cases.
Sangre., I5 - 209 - I970

38 - SOKAL J. E., AUNGST C. W. & GRACE T. J.,
Immunotherapy of chronic myelocytic leukemia (abstract)
Amer. Int. Med., 76 - 878, I972

39 - SOKAL J. E., ELIAS E. G. & MITTELMAN A.,
Splenectomy in chronic myelocytic leukemia. (CML) and related states (abstract)
Proc. Amer. Assoc. Canc. Res., IO - I97I

40 - STRYCKMANS P. A., MANASTER J., PELTZER T., SOCQUET M., & VAMECQ G.,
Cell proliferation in chronic myeloid leukemia under discontinuous treatment from diagnosis to blastic crisis.
In : Mathe G. (Edit)
Advances in the treatment of acute (blastic) leukemia.
New-York - Springer-Verlag, I56 - I970

4I - TANZER J., JACQUILLAT C., WEIL M., LEVY D., BOIRON M.,
Le traitement de la leucémie myéloïde chronique - Données actuelles.
Actual. Hematol., 3ème série, IO2 - I969

42 - TANZER J., JACQUILLAT J., WEIL M., LEVY D., NAJEAN Y, BOIRON M., & BERNARD J.,
Effets de l'Hydroxyurée dans la leucémie myéloïde chronique - Etude préliminaire.
Presse Med., 74 - 2929, I966

43 - TJIO J. H., & WHANG J.,
Chromosome preparation of bone marrow cells without in vitro culture or in vivo colchicine administration prior.
Stain. Techn., 37 - 37 - I962

44 - WINTROBE M. M.,
Clinical hematology. 6 th Ed.
Philadelphia Lea & Febiger, I967

ABREVATIONS UTILISEES

L M C : leucémie myéloïde chronique.

T A : transformation aiguë.

R C ou Rem C : rémission complète.

R P : rémission partielle ou incomplète.

Hbl : hémoblaste.

Mbl : myéloblaste.

Pro : promyélocyte.

G R.: globule rouge.

H U : hydroxyurée.

6 MP : 6 mercaptopurine.

Pred : prednisone.

V C R : vincristine.

Cyt
Cyto - ara : cytosine-arabinoside.

B C N U : bischloroéthylnitrosourée

M T X : méthotrexate.

R B D ou rubido : daunorubicine

LA 06-66 : protocole associant VCR + RBD + PRED.

G A G : méthylbis guanyl hydrazone

Rufo : rufocromomycine

A N N E X E

N°	NOMS	DOSSIER N°	DATE DE LA T.A.
I	ALL. A.	65 - I945	Nov. 65
2	ANG. L.	65 - I68I	Oct. 69
3	AUB. G.	67 - I227	Déc. 67
4	BAP. S.	57 - 2I7	Mars 62
5	BAR. H.	65 - I543	Mai 67
6	BEL. V.	60 - 209	Juin 63
7	BEN. J.	65 - 339	Fév. 70
8	BER. M.	65 - I556	Nov. 66
9	BER. R.	65 - 20I5	Juill.69
IO	BER. P.	69 - 605	Mars 70
II	BLA. D.	67 - I004	Juill.69
I2	BLO. P.	6I - I30	Sept. 63
I3	BOU. J.	66 - I590	Sept. 68
I4	BRA. H.	57 - 43	Août. 57
I5	BRI. O.	64 - I900	Nov. 64
I6	BRO. L.	65 - I694	Déc. 65
I7	CAF. A.	64 - 975	Avril 69
I8	CEB. C.	69 - 267	Janv. 69
I9	CHA. G.	65 - I300	Sept. 66
20	CHA. R.	63 - I606	Juill.65
2I	CHA. E.	67 - 2408	Juill.68
22	CHA. G.	65 - 7II	Déc. 64
23	CHA. S.	64 - I5I2	Mars 65
24	CLE. P.	66 - 2I74	Déc. 66
25	COL. P.	66 - 73	Juin 67
26	COL. D.	65 - 302	Oct. 66
27	COU. L.	68 - I4I	Déc. 68
28	COU. R.	66 - 5IO	Oct. 66
29	DAH. E.	69 - 599	Janv. 69
30	DAS. M.	67 - I799	Mai 69
3I	DAU. G.	65 - I507	Juin 66
32	D'EL. P.	64 - I353	Juill.65

.../..

..//...

33	DEL. G.	63 - 865	Sept. 65
34	DEL. A.	62 - I400	Juill. 64
35	DEP. C.	64 - 4I5	Oct. 69
36	DIE. M.	65 - I725	Août 66
37	DIZ. M.	67 - I388	Mars 68
38	DOR. F.	65 - I637	Janv. 66
39	DOU. J.P.	70 - 678	Fév. 70
40	DUB. A.M.	6I - 39	Janv. 65
4I	DUF. C.	65 - I840	Janv. 67
42	FIQ. L.	66 - I825	Janv. 69
43	FLE. J.	69 - 775	Avril 70
44	FLO. Th.	66 - I772	Juin 68
45	FON. L.	67 - II90	Sept. 70
46	FON. P.	67 - I269	Avril 68
47	GAL. G.	58 - 606	Fév. 65
48	GAR. R.	63 - 926	Mars 64
49	GAU. L.	60 - 537	Juill. 62
50	GAV. C.	65 - I263	Juin 65
5I	GEN. D.	65 - I322	Janv. 67
52	GEN. M. th.	65 - I60	Fév. 66
53	GIL. P.	57 - 497	Juin 66
54	GIR. R.	64 - I50I	Oct. 64
55	GOS. F.	66 - 707	Juill. 70
56	GRA. J.	65 - I404	Avril 66
57	GRO. M.	68 - 23I3	Juin 69
58	GUI. M.J.	62 - 490	Avril 65
59	GUI. Y.	68 - 446	Nov. 69
60	HAU. A.	66 - I935	Déc. 66
6I	JAM. G.	60 - 668	Oct. 6I
62	JAR. R.	60 - 673	Mars 63
63	JEG. J.Cl.	63 - I204	Janv. 65

...//..

64	JOS. R.	60 - 685	Nov. 60
65	KER. Y.	67 - 2II5	Janv. 70
66	LAU. S.	64 - I256	Août 64
67	LEG. M.	62 - I627	Nov. 64
68	LEGE. M.	67 - 255	Juill.67
69	LEM. M.	60 - 796	Déc. 62
70	LEP. G.	65 - I223	Sept. 67
7I	LES. G.	66 - 2029	Nov. 66
72	LOG. J.M.	67 - 686	Mars 68
73	LOU. I.	66 - II77	Juin 67
74	LUN. G.	59 - 829	Mars 66
75	MAM. D.	6I - 73I	Sept 62
76	MAM. S.	6I - 7I6	Oct. 64
77	MAN. D.	67 - I558	Mars. 70
78	MAR. Y.	64 - I45I	Avril 65
79	MAU. D.	64 - 647	Juin 65
80	MER. N.	65 - 66	Fév. 65
8I	MET. R.P.	66 - I052	Déc. 65
82	MIL. M.	65 - 2I70	Déc. 65
83	MIL. Y.	66 - I050	Mai 68
84	MIN. J.	69 - 762	Août 69
85	MOL. F.	66 - I568	Août 66
86	MON. M.	68 - I700	Juill. 68
87	MOR. D.	66 - 329	Janv. 68
88	MOU. E.	65 - 798	Mai 65
89	NED. D.	69 - 452	Fév. 69
90	NOR. P.	6I - 846	Déc. 64
9I	PAN. B.	62 - I047	Juin 65
92	PAR. R.	65 - I634	Mai 69
93	PAU. G.	6I - 865	Oct. 63
94	PAY. E.	66 - I947	Nov. 68
95	PIE. A.	58 - IOI3	Sept. 64

..//:..

96	POD. H.	66 - 764	Juin 68
97	POI. M.	60 - I294	Sept. 62
98	PRA. G.	67 - 577	Juin 68
99	RAD. E.	68 - 230I	Août 69
IOO	RAN. S.	66 - I59I	Fév. 68
IOI	RAU. R.	65 - 56I	Fév. 67
IO2	REN. P.	67 - 2689	Mai 68
IO3	RIV. G.	65 - 680	Mars 68
IO4	ROG. R.	65 - 493	Sept. 68
IO5	ROS. S.	66 - 20I6	Oct. 69
IO6	ROU. J.	62 - II50	Fév. 65
IC7	RUO. S.	60 - III7	Fév. 66
IO8	SEL. J.	69 - 496	Mars. 70
IO9	SEL. Y.	68 - 2687	Juill. 70
IIO	SIM. P.	65 - 2242	Mars 68
III	SON. J.	66 - 698	
II2	TAB. A.	6I - IO56	Nov. 68
II3	TAC. D.	66 - I74	Déc. 66
II4	THI. R.	66 - 2279	Août 69
II5	THO. F.	62 - I676	Août 65
II6	TOR. R.	67 - 2077	Déc. 69
II7	TOU. L.	64 - 972	Août 64
II8	TOU. H.	66 - 787	Mars 66
II9	VAS. M.	65 - 603	Juill. 67
I2O	VER. M.	68 - 2I9I	Juin 69
I2I	VER. C.	62 - 494	Mars 66
I22	VER. J.	64 - I753	Nov. 65
I23	VIE. A.	60 - I293	Oct. 65
I24	VIT. V.	68 - 269	Déc. 67
I25	VOL. N.	6I - II33	Août 64
I26	VOY. S.	65 - 205	Fév. 65
I27	ZOL. M.	65 - 707	Août 68
I28	VER. H.	70 - I322	Mai 70

TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION	p I - 4
- Tableaux I et 2 ;	p 3 et 4
II MALADES, METHODES	p 5 - I3
- Tableaux 3 - 5 ;	p IO - I3
III RESULTATS	p I4 - 27
- Tableau 6 ;	p I4
- Tableaux 7 - I4 ;	p 20 - 27
IV DISCUSSION	p 28 - 42
- Tableaux I5 et I6 ;	p 4I et 42
V CONCLUSIONS	p 43 - 45
VI BIBLIOGRAPHIE	p 46 - 54
VII LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	p 55
VIII ANNEXE	p 56 - 59
IX TABLE DES MATIERES	p 60

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur J. BERNARD

Vu le Doyen de la Faculté

LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

M. le Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET